

**Artigo de Revisão Bibliográfica**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA HIDATIDOSE  
HEPÁTICA**

Inês Assunção Gonçalves da Costa

**Orientador:** Dr.<sup>a</sup> Donzília da Conceição Sousa da Silva

**Afiliação:**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto  
Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228 4050-313 Porto, Portugal

Porto, 2017

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

## **ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA HIDATIDOSE HEPÁTICA**

**Autor:** Inês Assunção Gonçalves da Costa, estudante do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal.

**Orientador:** Dr.<sup>a</sup> Donzília da Conceição Sousa da Silva, Licenciada em Medicina, Professora Associada Convidada, Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar do Porto.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por todo o apoio e suporte.

À minha irmã, por estar sempre presente.

Ao Diogo, por tornar tudo mais fácil.

Aos meu avós, padrinhos e primas, por me incentivarem.

À Dr.<sup>a</sup> Donzília, por toda a ajuda.

Aos meus amigos e colegas de curso, pela partilha, pela amizade e pela ajuda, em especial à Elodie e à Isabel por estarem sempre do meu lado nesta reta final, à Diana, à Cecília e à Catarina por me terem acompanhado ao longo de todo o percurso.

## RESUMO

**Introdução:** A hidatidose, ou equinococose, é uma doença parasitária provocada por micro-organismos da família *Echinococcus spp.*, sendo as espécies normalmente implicadas *Echinococcus granulosus* e o *Echinococcus multilocularis*, que causam, respetivamente, equinococose cística e equinococose alveolar. Esta é a doença parasitária que mais comumente afeta o fígado. Em Portugal, prevalece a forma cística da doença, não se conhecendo, até à data, casos endógenos da forma alveolar.

**Objetivos:** Realizar uma revisão atualizada dos principais métodos de tratamento da equinococose cística e da equinococose alveolar, tentando realçar quais as melhores opções terapêuticas para cada estágio do cisto ou da lesão.

**Metodologia:** Pesquisa de artigos publicados disponíveis na plataforma online da base de dados *Pubmed*, recorrendo aos seguintes termos de pesquisa: *liver echinococcosis*, *echinococcosis treatment*, *cystic echinococcosis*, *cystic hydatidosis*, *alveolar echinococcosis*, *alveolar hydatidosis*.

**Desenvolvimento:** Quando não tratado, o *Echinococcus* origina muitas complicações, podendo mesmo ser fatal. Como tal, os casos devem ser tratados mal são diagnosticados. O tratamento destas doenças constitui um desafio, sendo importante ter em mente todas as opções terapêuticas que se podem utilizar. As estratégias de tratamento utilizadas são a cirurgia, a farmacoterapia, os tratamentos percutâneos e, por vezes, métodos endoscópicos. São utilizadas não só para tratar a doença em si como para tratar as suas complicações. A escolha do método de tratamento é baseada nas características e no estágio no qual é classificado o cisto, com base nos achados ecográficos.

**Conclusão:** Hoje em dia, existem algumas orientações relativamente ao tratamento de ambas as doenças. No entanto, a falta de estudos que comparem todos os métodos de tratamento entre si na literatura faz com que não existam ainda algoritmos de tratamento globalmente aceites.

**Palavras-Chave:** Hidatidose, Equinococose, Equinococose Cística, Equinococose Alveolar, Tratamento, Albendazol, Mebendazol, Cirurgia, PAIR, CPRE

## ABSTRACT

**Introduction:** Hydatidosis, or echinococcosis, is a parasitic disease caused by the microorganisms of the *Echinococcus spp.* family, being *Echinococcus granulosus* and *Echinococcus multilocularis* the most common microorganisms, causing cystic echinococcosis and alveolar echinococcosis, respectively. This is the parasitic disease that most commonly affects the liver. In Portugal, the cystic form is the one that prevails, and no endogenous cases of the alveolar form have been known to date.

**Objectives:** To conduct an updated review of the main cystic and alveolar echinococcosis treatment, trying to highlight the best therapeutic options for each stage of the cyst or lesion.

**Methodology:** Search of published articles available on the online platform of *Pubmed* database, using the following search terms: *liver echinococcosis, echinococcosis treatment, cystic echinococcosis, cystic hydatidosis, alveolar echinococcosis, alveolar hydatidosis.*

**Development:** When untreated, *Echinococcus* causes many complications, and may even be fatal. To avoid that, this disease should be treated as soon as they are diagnosed. Treatment of these diseases is a challenge and it is important to keep in mind all the therapeutic options that can be used. The treatment strategies used are surgery, pharmacotherapy, percutaneous treatments and, sometimes, endoscopic methods. They are used not only to treat the disease itself but also to treat its complications. The choice of the treatment method is based on the characteristics and stage of the cyst, which is defined according to ultrasound findings.

**Conclusions:** Nowadays, some guidelines for the treatment of both diseases exist. However, the lack of studies comparing all the treatment methods in the literature means that there isn't consensus about the best treatment algorithms.

**Key Words:** Hydatidosis, Echinococcosis, Cystic echinococcosis, Alveolar echinococcosis, Treatment, Albendazole, Mebendazole, Surgery, PAIR, ERCP

## ÍNDICE

Introdução.....	1
Epidemiologia .....	2
<i>Echinococcus granulosus</i> .....	3
Ciclo de Vida .....	3
Prevenção .....	4
Apresentação Clínica .....	4
Diagnóstico .....	5
Tratamento.....	7
Terapêutica Farmacológica .....	8
Terapêutica Percutânea.....	10
Terapêutica Cirúrgica.....	12
Monitorização .....	15
O Papel da Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica no Tratamento dos Cistos Hidáticos .....	15
Tratamento das Cavidades Residuais .....	16
<i>Echinococcus multilocularis</i> .....	16
Ciclo de Vida .....	16
Apresentação Clínica .....	17
Diagnóstico .....	17
Tratamento.....	19
Terapêutica Cirúrgica.....	19
Terapêutica Farmacológica .....	20
Procedimentos Intervencionais .....	21
Conclusões.....	23
Bibliografia.....	24

## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1 - Classificação dos Cistos da Equinococose Cística da Organização Mundial da Saúde .....	5
Tabela 2 - Classificação da Equinococose Alveolar da Organização Mundial de Saúde .....	18

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

**CPRE** – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

**DGS** – Direção-Geral da Saúde

**DNA** – *Deoxyribonucleic Acid*

***E. granulosus*** – *Echinococcus granulosus*

***E. multilocularis*** – *Echinococcus multilocularis*

**ELISA** – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PAI** – *Puncture-Aspiration-Injection*

**PAIR** – *Puncture-Aspiration-Injection-Reaspiration*

**PCR** – *Polymerase Chain Reaction*



## INTRODUÇÃO

A hidatidose, ou equinococose, é uma zoonose causada pela forma larvar de um parasita da família *Echinococcus spp.*. Este pode pertencer a 4 espécies distintas: *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*), *Echinococcus multilocularis* (*E. multilocularis*), *Echinococcus oligarthrus* e *Echinococcus vogeli*; no entanto apenas as duas primeiras podem provocar parasitoses em humanos. *E. granulosus* e *E. multilocularis* causam formas diferentes de equinococose, a cística e a alveolar, respetivamente. (1-3) Em Portugal, prevalece a forma cística, não se conhecendo, até à data, casos endógenos da forma alveolar. (4-6) A incidência nacional estimada é de cerca de 2,2 casos/100 000 habitantes, sendo que na Europa a incidência desta doença é de 0,18/100 000 habitantes. Estamos, assim, muito acima da média europeia. (5) A prevalência de casos de infestação por *E. multilocularis* a nível europeu chega aos 0,20 casos por 100000 habitantes/ano, sendo que em Portugal não há registo de casos. (4)

Os humanos, apesar de não serem parte essencial do ciclo de vida destes parasitas, podem ser infestados através da ingestão de larvas, sendo hospedeiros acidentais intermediários. (5) O órgão mais atingido em ambas as doenças é o fígado, além de que esta é a doença parasitária que mais comumente o afeta. (3)

Em Portugal a hidatidose é uma Doença de Declaração Obrigatória, segundo a Portaria nº 1071/98 de 31 de dezembro. No entanto, existe ainda bastante falta de informação acerca da realidade portuguesa, tanto a nível da infestação de humanos como a nível da infestação dos hospedeiros definitivos, os cães. (5) Devido à crescente globalização que se vive atualmente, com fronteiras livres entre países europeus e com a emigração, é importante que se tenha atenção a todos os tipos de hidatidose, utilizando o local de origem do indivíduo também como orientação para o diagnóstico. (6)

Sendo doenças consideradas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) relativamente prevalentes em Portugal, na Europa e no mundo em geral, havendo pouca informação acerca da sua verdadeira epidemiologia e eficácia dos métodos de tratamento, sendo doenças com possíveis complicações nefastas para o indivíduo caso não sejam corretamente diagnosticadas e tratadas e tendo-se assistido a um ligeiro aumento da sua prevalência, revela-se cada vez mais importante o estudo, desenvolvimento e aplicação de novas técnicas e fármacos no seu tratamento. Assim, e uma vez que o tratamento destas doenças constituiu muitas vezes um desafio, é propósito desta revisão bibliográfica abordar os vários métodos de tratamento disponíveis atualmente para tratar lesões no fígado, localização mais usual destes parasitas.

## EPIDEMIOLOGIA

A equinococose é uma doença de distribuição geográfica mundial (5), que sofreu uma grande alteração na sua epidemiologia desde que foi pela primeira vez identificada, no século XIX, sendo até esperado que já tivesse inclusive desaparecido da Europa, o que não se verificou. Para isso contribuíram em grande parte as alterações dos hábitos de higiene pessoais, a melhoria das condições sanitárias, a implementação de medidas de segurança alimentar, nomeadamente nos países desenvolvidos, a diminuição de pessoas com profissões de risco e a crescente sensibilização para a manutenção da saúde dos animais de estimação, grandes responsáveis pela transmissão de equinococose cística a humanos. (4) O melhor indicador da existência de uma doença com um tempo de latência grande num determinado país, como é o caso da equinococose, são os casos em crianças, que indicam que esta doença se continua a propagar na população. (5)

Embora coexistam na Europa, estes parasitas parecem ter uma distribuição distinta: ao passo que o *Echinococcus multilocularis* se localiza na região central e leste da Europa (4), o *Echinococcus granulosus* parece ser mais prevalente no sul da Europa, nomeadamente na Bacia Mediterrânea. (5, 7, 8)

Em relação à hidatidose cística, a incidência média na população europeia é de 0,18 casos / 100 000 habitantes no ano de 2011, sendo a Bulgária o país que apresentou uma maior incidência, de 4,09 casos / 100 000 habitantes. (9)

Historicamente Portugal é classificado pela Organização Mundial da Saúde como um país endémico para a hidatidose cística, com uma incidência nacional estimada de 2,2 casos / 100 000 habitantes. (3) Segundo o relatório da Direção-Geral da Saúde (DGS) acerca das doenças de declaração obrigatória no nosso país foram notificados, entre 2009 e 2012, 11 casos de hidatidose cística no nosso país, todos eles em adultos. (10) No entanto, um estudo do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge mostrou que, entre os anos de 2008 e 2013, foram detetados 5 casos positivos em crianças com idade inferior a 11 anos neste mesmo Instituto. (5) A maioria destes casos parece confinar-se essencialmente à região do Alentejo, especialmente ao distrito de Évora. (5, 6, 8) Existem alguns estudos que parecem vir contrariar a ideia de que Portugal é um país endémico para esta doença atualmente. (6) A falta de estudos a nível nacional torna difícil o estabelecimento da realidade atual em relação à incidência desta doença.

Historicamente a Europa revela-se um reservatório de *Echinococcus multilocularis*. Embora esta continue a ser uma doença rara, assistimos a um aumento da incidência

desta doença nos países nos quais esta já era reconhecida, bem como o seu surgimento recente em países europeus que não tinham registado casos até tempos recentes. (4) Isto pode dever-se à reemergência durante os últimos anos da infestação por este parasita na população europeia autóctone de raposas, além de poder ser um viés devido à maior quantidade de estudos que se realiza atualmente. (4, 11) No entanto, contribuiu certamente para este aumento a melhoria das técnicas de imagem, nomeadamente após os anos 70, a melhoria do acesso aos cuidados de saúde e o crescimento da população imunodeprimida, que apresentam uma maior suscetibilidade a infeções. Atualmente, a incidência de equinococose alveolar nos países europeus que registam casos da doença situa-se entre os 0,03 e os 0,20 casos por 100000 habitantes/ano. (4) No entanto, em zonas rurais endémicas restritas, nomeadamente em França, esta incidência pode atingir os 4,7 a 8,1 casos por 100000 habitantes/ano. (4, 12)

A mortalidade da equinococose cística varia entre os 2 e 4%, sendo muito mais baixa do que a taxa de mortalidade da equinococose alveolar. As taxas de mortalidade são superiores quando não existe tratamento adequado atempadamente. (2)

## ***ECHINOCOCCUS GRANULOSUS***

### **CICLO DE VIDA**

O *Echinococcus granulosus* é um pequeno cestodo que tem 10 genótipos diferentes. (1) Este tem como hospedeiro definitivo o cão, o qual alberga o verme adulto no trato gastrointestinal, e liberta os seus ovos nas fezes. (1, 5) Os seus hospedeiros intermediários são, em geral, ovinos, bovinos, caprinos e suínos, que ingerem os ovos e onde se desenvolve a forma larvar. O Homem infesta-se pela ingestão accidental destes ovos, tornando-se um hospedeiro intermediário accidental. (5) Após a ingestão dos ovos, estes incubam no trato gastrointestinal. (1) As oncosferas larvares que se desenvolvem penetram a parede do intestino delgado e migram através do sangue, nomeadamente através do sistema porta e dos capilares linfáticos, alojando-se preferencialmente no fígado (50-70%), podendo também infestar outros órgãos como o pulmão (5-30%) (5), o cérebro, o rim, o baço ou o coração, onde se desenvolve uma enorme vesícula designada cisto hidático. (1) Normalmente só infesta um órgão (80% dos casos) e tem apenas um cisto solitário. (2) Estes cistos hidáticos são normalmente redondos e contêm um líquido incolor. (1) São constituídos por duas camadas, o

endocisto e o pericisto, sendo que o endocisto tem uma camada interior apelidada de camada germinativa e uma exterior, a camada laminada (1). A camada germinativa, que é uma camada multipotente, com o tempo, origina outras pequenas vesículas, as vesículas-filha. (1, 2) A reação inflamatória gerada pelo parasita faz com que se desenvolva uma parede de tecido fibroso, o pericisto. (1, 2) Após a maturação, são libertados protoescólices que infestam seguidamente os hospedeiros definitivos. (1) Acredita-se que estes cistos cresçam a um ritmo lento de 1 a 5 mm por ano. (2, 13-15)

São fatores de risco para a infestação por *Echinococcus granulosus* a manipulação de solos contaminados, a ingestão de frutas e legumes crus mal lavados e o contacto com poeiras ou pelo de animais contaminados, onde se alojam os ovos deste parasita. (5)

## **PREVENÇÃO**

A prevenção da hidatidose causada por *Echinococcus granulosus* passa pela prevenção primária, com adoção de hábitos de higiene que reduzam o contágio, com a inspeção de carnes e o tratamento das águas nos meios rurais. (3)

## **APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

A equinococose cística é normalmente assintomática, uma vez que o curso da doença é normalmente lento. (1, 5) Mesmo quando contraído na infância, o mais provável é que só se manifeste de forma sintomática na idade adulta. (13-15) Normalmente, os sintomas traduzem compressão das estruturas adjacentes e quando têm instalação rápida levam a suspeitar de rutura cística. (2) Esta rutura cística pode ser por causas espontâneas, traumáticas ou iatrogénicas. (1) As manifestações podem ser várias, dependendo do tamanho, da localização e das complicações subsequentes dos cistos (1, 5), sendo as mais frequentes dor no quadrante superior direito do abdómen, perda de apetite, hepatite, colangite por compressão dos canais biliares e choque anafilático devido à rutura dos cistos com disseminação do parasita a nível circulatório. (1, 16)

As complicações mais frequentes da hidatidose cística são a rutura cística intrabiliar, que acontece em 15 a 40% dos casos, a compressão vascular, a rutura para a cavidade abdominal ou pleural, nomeadamente a rutura intraperitoneal que pode induzir anafilaxia, a sobreinfecção do cisto por outros micro-organismos, o embolismo, o choque anafilático, o abscesso subfrénico ou intracístico, a sépsis e a morte. (1, 5, 13, 14, 17)

No exame físico os achados mais comuns são hepatomegalia, massa palpável no quadrante superior direito do abdômen e distensão abdominal. (1)

## DIAGNÓSTICO

Como é uma doença de curso indolente, o diagnóstico é frequentemente incidental. (1) Por isso, este é um diagnóstico diferencial que deve ser tido em conta quando é encontrada uma tumefação no fígado. (1, 18)

Quando não incidental, é normalmente baseado na semiologia, se presente, na imagiologia e no estudo serológico laboratorial, através da identificação e quantificação de anticorpos específicos. (2, 5)

A ecografia é o método de diagnóstico mais indicado e mais importante. Esta indica a localização, o número e o tamanho dos cistos de uma forma relativamente fácil, inócua e precisa. (1, 13, 15) Ecograficamente, a maioria dos doentes apresenta apenas um cisto, sendo que 20 a 40% podem apresentar múltiplos cistos. Cistos demasiado pequenos podem não ser detetados por ecografia. (1)

É nos achados da ecografia que se baseia a classificação dos cistos de equinococose cística, usada para estadiamento da doença e consequente seleção do tratamento. (1) Esta foi inicialmente desenvolvida por Gharbi em 1981, tendo sido atualizada em 2001 pela Organização Mundial da Saúde (**Tabela 1**). (19, 20)

*Tabela 1 - Classificação dos Cistos da Equinococose Cística da Organização Mundial da Saúde*

<b>Estádio</b>	<b>Características</b>	<b>Estado de Atividade</b>
<b>CE1</b>	Cisto anecoico unilocular com sinal da linha dupla	<i>Ativo</i>
<b>CE2</b>	Cisto multi-septado tipo-roseta ou em padrão de colmeia	<i>Ativo</i>
<b>CE3a</b>	Cisto com membrana descolada (sinal do nenúfar)	<i>Transição</i>
<b>CE3b</b>	Cisto com vesículas-filha numa matriz sólida	<i>Transição</i>
<b>CE4</b>	Cisto heterogéneo, sem vesículas-filha	<i>Inativo</i>
<b>CE5</b>	Cisto com matriz sólida e parede calcificada	<i>Inativo</i>

Estudos recentes parecem demonstrar que os cistos hidáticos classificados como estágio CE3a são predominantemente inativos, enquanto os classificados como estágio CE3b são predominantemente ativos. (14, 21)

A ecografia pode também revelar-se útil no seguimento dos cistos hidáticos, tanto na monitorização de cistos que não são tratados como na monitorização do tratamento. (1) Normalmente, preconiza-se que seja realizada a cada 3 a 6 meses após o tratamento até que haja estabilização do cisto, sendo que a partir dessa data está indicada apenas uma avaliação por ano, até um período de 5 anos sem recorrência. (1, 22)

Em doentes para os quais a ecografia revela dificuldades diagnósticas, como doentes obesos, com cistos subdiafragmáticos, infeção secundária dos cistos e complicações, podem ser usados outros métodos diagnósticos de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear. (1) A ressonância magnética nuclear parece ter uma maior relevância no diagnóstico e *follow-up* do que a tomografia computadorizada. (23, 24)

Os exames laboratoriais comumente realizados não costumam revelar alterações que sejam específicas desta doença. (1) No entanto, eosinofilia pode estar presente (1), e hiperbilirrubinemia e níveis aumentados de fosfatase alcalina e de gama-glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) podem indicar a abertura do cisto para o trato biliar. (3, 22, 25)

O estudo laboratorial, que consiste essencialmente no estudo serológico, é importante para a confirmação do diagnóstico. (1) No estudo laboratorial, as imunoglobulinas da classe G são as mais frequentemente encontradas no soro, uma vez que esta é uma doença com grande tempo de latência entre a infestação e o seu diagnóstico. (5) A resposta humoral e o resultado dos estudos serológicos dependem de vários fatores, como as características do hospedeiro e do parasita e a localização, o estágio, o tamanho e a viabilidade do cisto hidático. (5, 16) Assim, cistos com aspeto rugoso e intactos tendem a ter menos resposta imunológica do que cistos com rutura e extravasamento do conteúdo. (26, 27)

O estudo serológico pode também ser importante no seguimento do doente a longo prazo, tal como a ecografia. (1) Os doentes seropositivos podem manter-se assim durante mais de 10 anos apesar do tratamento, o que pode levar a sobrediagnóstico e sobretratamento a longo prazo, com custos aumentados. (14) Num estudo realizado em Portugal, 71% dos doentes tratados por cirurgia mantinham as provas serológicas positivas. (5) Como causas mais comuns desta persistência de valores positivos temos a não remoção total do cisto hidático com uma estimulação contínua do sistema imunológico ou a presença de cistos noutras localizações que não as tratadas. (28)

A seronegatividade pode ser observada em 20% dos pacientes com equinococose cística, sendo que os doentes com múltiplos cistos são quase sempre seropositivos. Os doentes seronegativos são normalmente os dos estádios CE1, CE4 e CE5. (14) Adicionalmente, pessoas imunodeprimidas apresentam-se frequentemente com falsos negativos. (4)

O teste da hemaglutinação indireta não é específico, mas tem valor diagnóstico quando associado a outros testes como o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), demonstrando esta associação uma sensibilidade de 85 a 96% em alguns estudos. (29-33) Para os casos em que estes dois testes não são conclusivos, pode ser usado o *immunoblotting*. (14) No caso do *Echinococcus granulosus*, o antígeno B e o antígeno 5 são os mais específicos dos usados para diagnóstico. (26, 27)

Um dos maiores entraves encontrados ao uso do estudo imunológico é a existência de reatividade cruzada com outros antígenos, tanto parasitários como não parasitários. (3)

A biópsia por aspiração de agulha fina com orientação ecográfica pode também revelar-se útil nos casos em que os exames anteriormente referidos não são conclusivos. A confirmação do diagnóstico é feita quando são encontradas protoescolices e membranas císticas ou são detetados antígenos ou DNA (*deoxyribonucleic acid*) de *Echinococcus granulosus*. (34) Este é um procedimento com potencial risco de anafilaxia (1, 35), sendo por isso preconizado o uso de albendazol durante 4 dias antes da realização do procedimento e a continuação deste mesmo tratamento durante um mês após a biópsia. (36)

## TRATAMENTO

O tratamento engloba várias estratégias, como a farmacoterapia, as intervenções percutâneas, a cirurgia ou a monitorização. (37) Os vários métodos de tratamento não são exclusivos, podendo ser combinados entre si para maior eficácia terapêutica. (1) No entanto, não existem hoje em dia algoritmos de tratamento globalmente aceites, uma vez que não se encontram na literatura estudos que comparem todos os métodos de tratamento entre si. (1, 14)

Em doentes sem complicações e com cistos em locais que não são de risco, o sucesso do tratamento verifica-se em cerca de 90% dos doentes. (5)

De forma a ser feita a melhor escolha possível é importante o conhecimento e a medição de riscos e benefícios, indicações e contra-indicações dos diferentes métodos. (2)

## **TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA**

A terapêutica farmacológica pode ser usada por si só ou como tratamento adjuvante em conjunto com outras técnicas de tratamento. (1)

É normalmente utilizada como terapêutica única em cistos de pequenas dimensões, que não apresentam complicações, mas também em doentes que têm contraindicações para a realização de outros tipos de tratamentos, como doentes idosos e com muitas morbilidades, ou que optam por não realizar cirurgia ou tratamento percutâneo. (1) Os cistos mais suscetíveis à quimioterapia são os cistos pequenos e com paredes finas, sem sobreinfecção e sem comunicações com outras estruturas, bem como os cistos secundários. Os que parecem ser menos suscetíveis são aqueles com vesículas-filha e localizados no osso. (3)

Os fármacos utilizados no tratamento da equinococose cística são os anti-helmínticos benzimidazóis. (5) Os princípios ativos mais utilizados são o albendazol e o mebendazol, tendo estes uma eficácia comprovada e sendo utilizados no tratamento desta doença desde que ficaram disponíveis no mercado, nos anos 70. (14)

O albendazol é a substância ativa mais utilizada para o tratamento do *E. granulosus* pois, apesar de ter eficácia comparável ao mebendazol, necessita de menor dose e menor tempo de tratamento do que o segundo para ser eficaz, uma vez que tem melhor absorção. (1, 2, 38, 39) Ambos os fármacos são geralmente bem tolerados. (3) As doses recomendadas de albendazol estão entre os 10 e os 15 mg/kg/dia, ao passo que as doses recomendadas do mebendazol são de 40 a 50 mg/kg/dia. (2, 39) Na prática, em adultos, a dose administrada de albendazol é simplificada em duas tomas de 400 mg por dia após a refeição, totalizando uma dose diária de 800 mg. O mebendazol, devido à sua menor eficácia, é apenas indicado em casos de não eficácia ou intolerância do albendazol. (3)

A duração do tratamento unicamente com benzimidazóis deve situar-se entre 3 a 6 meses e é recomendado para cistos estádios CE1 e CE3a com menos de 5 cm. (37)

A terapêutica farmacológica pode também ser usada em combinação com outros métodos de tratamento, como tratamentos percutâneos e cirurgia. (1) Quando conjugada com a cirurgia, deve ser iniciada 4 a 30 dias antes do procedimento e deve ser continuada durante pelo menos 1 mês pós-procedimento no caso do albendazol e 3 meses no caso do mebendazol. (40-42) A conjugação da terapêutica farmacológica com



a cirurgia ou o PAIR (Punção, Aspiração, Injeção e Reaspiração), por exemplo, tem como objetivo a prevenção do aparecimento da doença secundária. (3)

Está indicado o uso de albendazol ou mebendazol no caso de haver rutura espontânea ou traumática dos cistos, nos mesmos moldes apresentados anteriormente. (40-42)

Em casos inoperáveis, o tratamento farmacológico é normalmente indicado, quer a doença esteja limitada ao fígado ou não, e este pode ser necessário durante muitos anos. (3)

O benefício do tratamento farmacológico é o facto de este ser um método não invasivo que pode ser usado em doentes de qualquer idade, apesar das suas limitações por falta de estudos em doentes com menos de 6 anos ou em grávidas. (3)

Como todos os fármacos, estes têm efeitos secundários, dos quais os mais frequentes são cefaleias, náuseas, neutropenia, alopecia, proteinúria e hepatotoxicidade, com aumento das aminotransaminases. Por isso, é recomendável a avaliação periódica da função e enzimologia hepáticas e das contagens celulares sanguíneas. (3, 13)

As contraindicações a este método de tratamento incluem doentes com patologias hepáticas, doentes com supressão medular e grávidas, devido ao seu potencial risco de toxicidade embrionária e teratogenicidade. (3, 13) Outras contraindicações são os cistos grandes e com risco de rutura, cistos superficiais ou sobreinfetados e cistos inativos ou calcificados. (3)

Existe ainda um outro anti-helmíntico, o praziquantel, que parece ter atividade escolicida e que poderá ser usado no tratamento do *E. granulosus*, tanto em terapêutica única como em combinação com o albendazol. (43) A dose de praziquantel proposta será a de 40 mg/kg, administrada uma vez por semana concomitantemente com benzimidazóis. Pode ser também utilizado se houver derrame do conteúdo do cisto durante a cirurgia. O praziquantel parece melhorar a eficácia do albendazol na inativação dos parasitas durante o período pré-cirúrgico, diminuindo a recorrência da doença. (3) No entanto, os estudos acerca deste fármaco para o tratamento desta doença são ainda escassos, sendo necessários mais para melhor esclarecimento da sua eficácia. (43)

Segundo alguns estudos, a eficácia do tratamento da equinococose cística apenas com fármacos estará entre 28,5 e 58%. (38, 44-46) Após 12 meses de quimioterapia, 10 a 30% dos doentes revelam cura completa, 50 a 70% mostram degeneração do cisto e a sua diminuição de tamanho, enquanto 20 a 30% não mostram melhorias, e por isso, têm

falência de tratamento. Parece também ser mais eficaz em doentes jovens do que em doentes mais velhos. (3)

Muitos dos doentes tratados tem reativação da infecção (cerca de 14 a 25%), que normalmente é bastante sensível a novo tratamento (em até 90% dos doentes). (3)

## **TERAPÊUTICA PERCUTÂNEA**

A terapêutica percutânea já é usada desde os anos 80 e continua a ser bastante utilizada hoje em dia, uma vez que se revela um método menos invasivo que a cirurgia. (1, 37) Estudos demonstram que a eficácia de tratamentos percutâneos em associação com albendazol é similar às taxas de eficácia da cirurgia, com a vantagem de que são menos invasivos e têm menos dias de internamento e menos complicações. (47, 48) Existem várias técnicas para realizar este tipo de terapêutica, sendo a técnica PAIR a mais popular. (49)

O PAIR consiste na destruição da membrana germinal do cisto, prosseguindo com punção, aspiração do conteúdo, instilação de um agente escolicida e reaspiração, após um período de espera de 20 a 30 minutos para atuação do agente escolicida. (1, 37, 50) É realizada com ajuda da ultrassonografia. (3) Pode ser utilizada em doentes selecionados, normalmente dos estádios CE1 ou CE3b, com taxas de sucesso na ordem dos 97%, com taxas de morbilidade e de mortalidade que rondam os 0 a 1% e os 8,5-32%. O risco de anafilaxia é bastante baixo. (51-55) Mostra-se também bastante útil em doentes inoperáveis por alto risco cirúrgico. (2) A PAIR deve ser acompanhada por terapêutica farmacológica para minimizar os riscos de disseminação. (3)

Os agentes escolicidas mais utilizados na técnica de PAIR são as soluções salinas hipertónicas e o etanol a 95%. (14)

O aspirado deverá ser enviado para análise imediata, para procura de bilirrubina e parasitas. A presença de bilirrubina no aspirado indica que há comunicação com a árvore biliar. (3)

É importante que haja uma investigação da relação do cisto com a árvore biliar, pois apesar de não haverem casos de colangite relatados após a administração de agente escolicida durante a técnica de PAIR, existem casos relatados durante a realização da cirurgia. (56, 57)

A terapêutica farmacológica peri-intervenção com benzimidazóis é altamente recomendada, sendo aconselhável o seu início 4 dias antes do procedimento com continuação durante pelo menos um mês pós-procedimento no caso do albendazol e de pelo menos 3 meses no caso do mebendazol. (37) A escolha da duração do uso dos fármacos deve ter em conta o tamanho do cisto e o seu aspeto ecográfico. (3)

As indicações para a realização do PAIR são falha da terapêutica farmacológica e reativação do cisto após a cirurgia. Pode ser usado em mulheres grávidas sintomáticas, apesar dos poucos estudos realizados. No entanto, é necessária cautela no que toca à terapêutica farmacológica peri-intervenção. (3)

As indicações da PAIR são os cistos inoperáveis e situações de recusa de cirurgia. (3) Cistos ativos, ou seja, em estágio CE1 ou CE3a, com mais de 5 cm de diâmetro são normalmente selecionados para tratamento percutâneo com PAIR, em combinação com o tratamento com albendazol. (37)

São contraindicações para a realização da técnica PAIR cistos com vesículas-filha ou cistos multivesiculares, com conteúdo maioritariamente sólido ou material que não pode ser aspirado, com alto risco de disseminação para a cavidade abdominal, com rutura ou comunicação para a cavidade peritoneal ou para a árvore biliar e cistos inativos ou calcificados. (3, 58) O PAIR está contraindicado no caso de cistos inacessíveis ou localizados superficialmente, uma vez que há maior risco de disseminação e cistos com múltiplos septos. (3)

Os benefícios do uso do PAIR são o facto de ser um método menos invasivo, com menos riscos e menos custos do que a cirurgia, mesmo quando associado a fármacos. Tem também necessidade de menos dias de internamento. (3)

Os riscos deste procedimento são hemorragia, infeção, choque anafilático ou reações alérgicas e parasitose secundária causadas por fuga do fluído do cisto. Outros riscos são a colangite esclerosante, fístulas biliares e persistência das vesículas-filha. (3) O risco de anafilaxia é bastante baixo (51-55), sendo o risco de anafilaxia letal de 0,03% e de reações alérgicas de 1,17%. (34) Devido ao risco de complicações imediatas durante o procedimento, deve haver sempre uma equipa pronta a intervir durante a sua realização. (3)

A eficácia e os riscos do PAIR ainda não estão totalmente estudados. (3)

Outras técnicas de tratamento percutâneo desta doença, tais como evacuação percutânea, técnica de cateterização modificada e trocarte multifuncional dilatável,

incluem cateterismo do cisto para a remoção do conteúdo sólido ou das suas vesículas-filha, sendo assim uma alternativa ao PAIR nos casos em que este esteja contraindicado. (59, 60) Estas são técnicas que se podem aplicar a cistos em estádios CE2 e CE3a ou em cistos previamente tratados com a técnica de PAIR que sofrem recidiva. (61)

Atualmente está a ser desenvolvida uma nova técnica de tratamento percutâneo derivada da técnica PAIR, o PAI: Punção, Aspiração e Injeção de agente escolicida, normalmente o álcool. Esta é uma técnica que difere do PAIR por não fazer a reaspiração final, e pode ser aplicada a todos os estádios de cistos. A vantagem em relação à técnica da qual deriva é que, uma vez que não é reabsorvido, o agente escolicida está mais tempo em contacto com todo o cisto, incluindo com as vesículas-filha, e é lentamente reabsorvido, o que proporciona uma maior lesão da camada germinativa. Nas vesículas-filha ou cistos septados, uma vez que estes têm membranas envolventes, o facto do agente escolicida não ser reabsorvido faz com que este acabe por penetrar estas membranas que impedem a acessibilidade no PAIR, tornando este método mais universal. Özdil *et al.* (2016) descrevem uma elevação dos valores do teste de hemaglutinação indireta no período pós-procedimento, que foram diminuindo ao longo do tempo. Descrevem também uma diminuição progressiva do tamanho dos cistos, mesmo dos muito grandes. Há semelhança da técnica PAIR, esta não deve ser realizada em doentes que tenham comunicação ou rutura dos cistos para a via biliar, sob pena de ser desenvolvida como complicação uma colangite esclerosante. Portanto, segundo Özdil *et al.* (2016) este parece ser um tratamento promissor, seguro, facilmente realizável e eficaz. (50) No entanto, são ainda necessários mais estudos para avaliar a eficácia e a segurança deste método.

## **TERAPÊUTICA CIRÚRGICA**

O tratamento mais comum é a remoção cirúrgica do cisto, normalmente complementada com tratamento farmacológico com anti-helmínticos. (5) Esta não se revela um tratamento 100% eficaz, apesar de ser aquele que tem mais potencial para remoção completa do cisto. (2, 50) Hoje em dia encontra-se reservada para casos complicados (como cistos com fístulas biliares ou com rutura), cistos com vesículas-filha (CE2 e CE3b), cistos com tamanho inferior a 10 cm, cistos com grande risco de rutura ou cistos que não são elegíveis para tratamento percutâneo. (2, 37, 58, 62) A cirurgia inativa os materiais de infeção, previne a contaminação e trata as cavidades residuais. (50)

A cirurgia pode ser efetuada de duas formas: laparoscópica ou laparotômica. A cirurgia laparotômica pode ser conservadora ou radical. Na conservadora, há a remoção apenas do conteúdo do cisto, não retirando a membrana pericística; na radical, há a remoção de todo o cisto, incluindo a membrana pericística, podendo por vezes ser necessária a remoção de parênquima hepático. As taxas de complicações variam entre os 3 e os 25%, ao passo que a recorrência dos cistos varia entre 2 e 40%, dependendo da técnica selecionada, do cirurgião, da localização e do tamanho do cisto. (1) A recorrência e as complicações parecem ser mais comuns nos doentes tratados com cirurgia conservadora em comparação com aqueles tratados com cirurgia radical. (63) A recorrência será normalmente causada pela não remoção completa do endocisto ou por disseminação durante a cirurgia, o que pode levar a anafilaxia. (1)

As técnicas cirúrgicas normalmente utilizadas são a hepatectomia parcial, pericistectomia, cistectomia aberta com ou sem omentoplastia e cirurgia paliativa com colocação de dreno em cistos infetados. Normalmente quanto mais radical for a intervenção maior o risco do procedimento, mas menor é a probabilidade de recorrência da parasitose e, por isso, maior a probabilidade de cura. Com a quimioterapia peri-operatória, principalmente a pré-cirúrgica, os procedimentos agressivos são cada vez menos realizados. (3)

O uso de agentes protoscolídeos intraoperatórios não é consensual, porque parece não haver um agente comprovadamente eficaz e seguro. O risco de comunicação do cisto com a árvore biliar implica uma maior cautela devido ao risco de colangite química que leva frequentemente a colangite esclerosante. Os agentes que parecem ser mais eficazes e com menos risco de toxicidade são o etanol (70 a 95%) e a solução salina hipertónica a 15 a 20%. Para que seja eficaz, este deve estar em contacto com o cisto durante pelo menos 15 minutos. (3) No entanto, mais estudos são necessários para atestar a sua eficácia.

O agente protoscolídeo mais usado na cirurgia é a solução salina hipertónica a 20%, que deve estar em contacto com a membrana germinal do cisto durante pelo menos 15 minutos. Outros agentes utilizados durante a cirurgia são o albendazol, a ivermectina e o praziquantel. (64, 65)

Antes da administração de fármacos no cisto durante a cirurgia deve ser pesquisada a relação deste com a árvore biliar, uma vez que há relatos de indução de esclerose, colangite e pancreatite pelos agentes protoscolídeos administrados. (1) Casos em que seja visível a árvore biliar através do cisto devem ser suturados, ao passo que situações

em que haja componente do cisto no trato biliar este deve ser removido juntamente com a porção de canal envolvida e se necessário com a colocação de um tubo T ou com a realização de uma coledocoduodenostomia. (66, 67)

Os riscos dos procedimentos cirúrgicos são os associados a todos os outros, como os relacionados com a anestesia e infecções. Além disso, e apesar do progresso dos procedimentos cirúrgicos, existe risco de equinococose secundária por disseminação do fluido do cisto durante a intervenção. A prevalência de recorrência a longo prazo está entre os 3 e os 25% e pode ser devida à não remoção completa do(s) cisto(s) não detetado(s) previamente. As reações anafiláticas são outro risco possível. A mortalidade pós-operatória é inferior a 2%, mas é tanto maior quanto maior o número de cirurgias necessárias. (3) Outras complicações da cirurgia poderão ser a formação de um biloma ou de uma fístula biliar o que pode requerer a realização de uma esfínterotomia por Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) com drenagem nasobiliar. (68, 69)

A disseminação intraoperatória do conteúdo do cisto obriga a que haja a instilação de solução hipertônica salina na cavidade peritoneal, complementada por uma associação de albendazol durante 3 a 6 meses e praziquantel durante 7 dias. (1)

As indicações para a cirurgia são os cistos grandes com múltiplas vesículas-filha, cistos superficiais com risco de rutura espontânea ou traumática, cistos infetados e cistos com comunicação com a árvore biliar ou que exerçam pressão nas estruturas adjacentes. (3)

São contraindicações para a realização da cirurgia doentes que a recusam, doentes nos extremos da idade, grávidas, doentes com doenças crônicas severas, doentes com múltiplos cistos ou cistos de difícil acesso, cistos calcificados e cistos muito pequenos. (3)

A cirurgia laparoscópica oferece as vantagens de implicar um internamento de menor duração, causar menos dor pós-operatória e ter menor taxa de infeção pós-procedimento, mas apenas pode ser realizada em doentes selecionados. A laparoscopia, apesar de bastante útil, está associada a maior risco de disseminação do conteúdo do cisto, maior risco de hemorragia e limitação da movimentação dos materiais. (50, 62, 70) São contraindicações para a cirurgia laparoscópica cistos localizados profundamente no parênquima hepático, localizados próximo da veia cava, existência de mais do que três cistos e cistos com paredes calcificadas. (62)

A cirurgia desempenha um papel fulcral no tratamento destes cistos, mas outras técnicas são necessárias, tanto para complementaridade deste método como para tratamento de doentes sem condições cirúrgicas ou nos quais a cirurgia não é exequível. O sucesso do tratamento revela-se normalmente muito significativo, mas cerca de 10% dos doentes demonstram insucesso. (5) Não há uma cirurgia uniformemente aceite para tratar a *E. granulosus*, sendo que cada caso é um caso e é tratado de forma individual. (50)

### **MONITORIZAÇÃO**

Alguns estudos sugerem que cistos em estádios CE4 e CE5, ou seja, inativos, não requerem tratamento, e por isso sugere-se só a sua monitorização regular. (34, 58, 61) Caso haja uma reativação serológica num doente não tratado, o que é raro, isso pode indicar a reativação do *E. granulosus*, quer num cisto primário ou num secundário, o que pode implicar uma nova reavaliação e a opção por um método de tratamento. (3, 28) Uma nova reavaliação da necessidade de tratamento poderá também ser motivada por alterações da morfologia dos cistos ou com surgimento de sintomas não presentes anteriormente. (37) No entanto, são necessários mais estudos para comprovar a segurança desta opção. (34, 58, 61)

### **O PAPEL DA COLANGIOPANCREATOGRRAFIA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA NO TRATAMENTO DOS CISTOS HIDÁTICOS**

A Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) tem um papel no tratamento das complicações dos cistos hidáticos, nomeadamente fístulas biliares, obstrução dos canais, colangite ou ruturas de cistos para a árvore biliar. Pode também ter algum papel no tratamento de complicações decorrentes de outros métodos de tratamento. (71)

Sevinç *et al.* (2016) sugerem que a CPRE é o método preferido para o tratamento de cistos que têm comunicação com os canais biliares. Sugerem também que os cistos obliteram mais rapidamente quando utilizado este método. No entanto, são necessários mais estudos que confirmem estes resultados, nomeadamente com uma amostra mais significativa. (71)

Em caso de evidência pré-operatória de abertura do cisto para a via biliar a realização de esfínterectomia por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica anteriormente à cirurgia parece diminuir o risco pós-operatório de fístula. (72) Quando esta é apenas notada durante a cirurgia, é muitas vezes necessária uma colangiografia intraoperatória. (1)

### **TRATAMENTO DAS CAVIDADES RESIDUAIS**

Uma das maiores dificuldades do tratamento são as cavidades que resultam do tratamento destes cistos, que nem sempre são removidas. Além de puderem levar à reativação do parasita, podem também sofrer uma reinfeção por outros micro-organismos. (71) Omentoplastia, drenagem externa, capitonagem, sutura simples, defenestração e drenagem ou obliteração da cavidade residual com suturas imbricantes são os processos usados para encerrar e drenar a cavidade residual resultante da cirurgia conservadora. (1) Cada uma delas apresenta riscos e complicações, como o facto de a omentoplastia não ser aplicável a cistos demasiado grandes e de poder ocorrer lesão de vasos sanguíneos ou de canais biliares na capitonagem. (71) A drenagem externa parece resultar em mais complicações do que os outros métodos. (70, 73, 74) Sevinç *et al.* (2016), num estudo que compara a diminuição do tamanho dos cistos após várias técnicas de tratamento, concluíram que estes diminuem mais quando tratados por CPRE, sendo que em 50% dos casos a cavidade desapareceu. Concluíram também que, independentemente do método de tratamento, os cistos com comunicação biliar parecem ter uma obliteração mais rápida, o que pode estar relacionado com o contacto da cavidade com a biliar. (71)

## ***ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS***

### **CICLO DE VIDA**

O *Echinococcus multilocularis* é um pequeno cestodo, que infesta o fígado através das suas larvas, e traduz uma doença rara mas no entanto severa e com maior agressividade do que a equinococose cística. Está apenas presente no hemisfério norte. (1)



Tem como hospedeiros definitivos os carnívoros selvagens, podendo também infestar cães e gatos domésticos. Os hospedeiros intermediários são os pequenos roedores. Os humanos e os hospedeiros intermediários infestam-se através da ingestão de ovos libertados nas fezes dos hospedeiros definitivos. Quando ingeridos, os metacestodos migram para os órgãos, principalmente para o fígado, formando estruturas alveolares constituídas por múltiplas vesículas ligadas entre si. Cada vesícula é estruturalmente semelhante aos cistos formados pelo *E. granulosus*, com uma camada germinativa e uma camada laminada. (3)

No que toca ao *Echinococcus multilocularis*, os fatores de risco são a agricultura, a jardinagem, a silvicultura ou a caça. (4)

## **APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

A equinococose alveolar é normalmente assintomática durante cerca de 5 a 15 anos. (1) Normalmente atinge mais o lobo direito do fígado e tem tamanho muito variável desde os poucos milímetros até aos vários centímetros. (13, 16) Apesar de por norma inicialmente não atingir outros órgãos além do fígado, pode mais tarde disseminar por via sanguínea, atingindo outros órgãos tais como o cérebro, o osso e o pulmão. (1, 16)

A semiologia é normalmente inespecífica, com fadiga, perda de peso, dor abdominal e sinais de hepatite ou hepatomegalia, estando estes dois últimos presentes em cerca de um terço dos doentes. (1) Em casos de doença avançada, podem estar presentes falência hepática, esplenomegalia e hipertensão portal. Doentes não tratados têm um mau prognóstico, mas a esperança de vida dos doentes tratados pode ser aumentada em 20 anos. (75)

As complicações podem incluir a formação de pseudocistos com acumulação de fluido e necrose central. Os cistos pequenos não contêm normalmente líquido com estrutura semissólida. (3)

Quando não tratada, a equinococose alveolar pode ter uma taxa de mortalidade de até 90%. (2)

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico é essencialmente feito com base nos meios de imagem, mas os exames laboratoriais serológicos podem ser usados para confirmação diagnóstica. (3, 37)

Tal como no caso do *E. granulosus*, a ecografia é o exame de escolha, onde é visível uma formação com áreas hipo e hiperecoicas, irregulares, limitadas e com possíveis calcificações. A tomografia computadorizada, que permite a visualização das relações anatómicas, e a ressonância magnética nuclear, que permite melhor avaliação da invasão das estruturas vizinhas, podem também ser úteis no diagnóstico. (76, 77) A CPRE pode também ser útil na avaliação da relação das vesículas com os canais biliares. Devido à possibilidade de disseminação da doença, é também importante uma avaliação imagiológica completa do doente. (76)

A classificação da Organização Mundial de Saúde para o *E. multilocularis* é semelhante à classificação TNM utilizada no caso dos tumores, designada PNM, na qual o P indica o tamanho e a localização do parasita no fígado, o N indica a invasão de estruturas adjacentes e o M indica a presença de metástases à distância (**Tabela 2**). (3, 37)

*Tabela 2 - Classificação da Equinococose Alveolar da Organização Mundial de Saúde*

<b>P</b>	<b>Localização Hepática do Metacestodo</b>
<b>Px</b>	Lesão primária não identificável
<b>P0</b>	Lesão hepática não detetável
<b>P1</b>	Lesão periférica sem envolvimento biliar ou vascular
<b>P2</b>	Lesões centrais com envolvimento biliar ou vascular em um lobo
<b>P3</b>	Lesões centrais com envolvimento biliar e vascular em ambos os lobos ou em duas veias ou mais
<b>P4</b>	Qualquer lesão com extensão ao longo da veia portal, veia cava inferior ou artérias hepáticas
<b>N</b>	<b>Envolvimento extra-hepático proximal</b>
<b>Nx</b>	Não avaliável
<b>N0</b>	Sem envolvimento de órgãos ou tecidos vizinhos
<b>N1</b>	Com envolvimento de órgãos ou tecidos vizinhos
<b>M</b>	<b>Presença ou ausência de metástases à distância</b>
<b>Mx</b>	Não avaliável
<b>M0</b>	Sem metástases no tórax e no cérebro
<b>M1</b>	Com metástases

À semelhança do *E. granulosus*, o estudo imunológico pode ser importante tanto para confirmação diagnóstica como para follow-up do doente. (78) O teste da hemaglutinação indireta e o teste de ELISA são os métodos mais utilizados, sendo mais específicos do que aqueles utilizados para a equinococose cística. Os marcadores avaliados são os antígenos EM2, EM II/3-10, EM16 e EM18, sendo o EM2 e o EM II/3-10 altamente

específicos da equinococose alveolar e o EM18 muito útil para a distinção entre estes dois tipos de equinococose. (26) O EM2 pode permanecer positivo durante vários anos após o tratamento e pode também estar presente no caso de as lesões estarem inativas. (1)

Em alguns estudos os doentes com equinococose alveolar apresentaram níveis altos de anticorpos IgG1 e IgG4, cujos níveis parecem diminuir após o tratamento. Por isso uma nova subida dos valores pode indicar uma reativação do parasita. (79-82)

A biópsia percutânea pode ser útil no diagnóstico, revelando vesículas alveolares. Pode também ser feito um PCR (*Polymerase Chain Reaction*) da amostra para pesquisa de DNA de *E. multilocularis*, apesar de um valor negativo de PCR não excluir o diagnóstico. (37)

## **TRATAMENTO**

O tratamento do *E. multilocularis* passa apenas pela terapêutica farmacológica e pela cirurgia, sendo por isso muito mais difícil de tratar do que o *E. granulosus*. A cirurgia é o método preferido. (1) O diagnóstico precoce, a melhoria dos cuidados farmacológicos, das cirurgias e dos cuidados médicos contribuiu para o aumento do sucesso do tratamento. (3)

## **TERAPÊUTICA CIRÚRGICA**

A cirurgia é o método de escolha para o tratamento da equinococose alveolar, sendo normalmente necessária uma ressecção radical. Não se recomenda a realização de cirurgias conservadoras nem paliativas, uma vez que nestes casos a farmacoterapia se revela mais vantajosa. (83, 84)

O método cirúrgico de remoção da equinococose alveolar passa pelas cirurgias radicais de remoção de tumores. Todos os métodos requerem o uso de farmacoterapia no pós-procedimento. As contraindicações para a realização da cirurgia são as lesões inoperáveis, extensas, não confinadas ao fígado e ao diafragma. Os benefícios da cirurgia radical são a possibilidade de haver a eliminação dos parasitas e a cura do paciente. Quanto mais cedo for feito o diagnóstico melhor são as oportunidades de cura. Os riscos deste procedimento são a ressecção incompleta da lesão, com potencialidade de ressurgimento da doença e de migração para outros órgãos, mesmo após alguns

anos, e os riscos inerentes a qualquer intervenção cirúrgica (anestesia, infecções, entre outros). (3)

A transplantação hepática pode ser necessária como medida *life-saving* em casos de doença avançada e severa com falência hepática, colangite recorrente ou doentes que não são elegíveis para a cirurgia radical. (2, 85) A disseminação da doença durante a realização do transplante é particularmente comum e de alta probabilidade devido à posterior necessidade de imunossupressão associada a remanescência de parasitas não detetados. (2, 37) Além disso, e pelos mesmos motivos, são doentes com alto risco de recorrência. (85) Apesar de ainda não haver informação suficiente que ateste a sua eficácia, é utilizada terapêutica farmacológica pré-operatória antes da realização do transplante. (1) É recomendado o uso de albendazol pós-operatório durante pelo menos dois anos, que se revela o fármaco mais eficaz, em associação com a terapêutica imunossupressora. (2, 3)

As indicações para a transplantação hepática são a grande extensão da doença à árvore biliar, com infecções biliares recorrentes, e cirrose hepática com complicações, como varizes esofágicas sangrantes e hipertensão portal grave. Estes doentes são cada vez mais raros pois cada vez temos um diagnóstico mais precoce. As contraindicações para a transplantação hepática são a presença de doença disseminada à distância e os impedimentos para realização de tratamentos com imunossupressores e benzimidazóis. O maior benefício deste procedimento é o prolongamento da vida de doentes com disfunção hepática grave. Os riscos são os maioritariamente associados à cirurgia e à terapêutica imunossupressora, que pode induzir a proliferação do parasita e a formação de metástases. (3)

### **TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA**

A terapêutica farmacológica da equinococose alveolar já é realizada desde 1975, com eficácia. É um tratamento relativamente inócuo, não invasivo e com baixa taxa de toxicidade, normalmente com efeito parasitostático. Estudos realizados demonstram que a terapêutica farmacológica com derivados do benzimidazol aumenta a taxa de sobrevivência aos 10 anos até cerca dos 80% em doentes inoperáveis ou que não fizeram cirurgia radical. (3)

As indicações para a terapêutica farmacológica no tratamento da equinococose alveolar são:

- O pós-cirurgia, durante pelo menos dois anos, para eliminar resquícios não detetáveis que possam não ter sido removidos, sendo estes doentes seguidos e monitorizados durante pelo menos 10 anos para detetar uma possível recorrência;
- Em doentes inoperáveis, remoção incompleta da lesão ou após transplantação hepática, vários anos de quimioterapia são necessários, podendo mesmo prolongar-se durante o resto da vida e prolongando a sobrevida;
- Quimioterapia pré-cirurgia não é indicada no caso da equinococose alveolar. No entanto, existem casos nos quais a cirurgia é contraindicada e que após o início da farmacoterapia o doente passa a reunir condições para que seja realizado o procedimento cirúrgico. (2, 3)

A duração do tratamento farmacológico não é ainda consensual, havendo casos em que esse tratamento durou cerca de 20 anos sem complicações. (37)

As contraindicações para a realização de fármacos no tratamento da equinococose alveolar são as mesmas para os doentes com equinococose cística. (3)

Tal como no caso da equinococose cística, os fármacos indicados são o albendazol e o mebendazol, nas doses de 10 a 15 mg/kg/dia e 40 a 50 mg/kg/dia, respetivamente. Os moldes de tratamento sobrepõem-se aqueles utilizados para a equinococose cística. (3) O fármaco preferido é o albendazol, que parece ter uma influência positiva na esperança de vida do doente. (1) O praziquantel nunca foi usado no tratamento da hidatidose alveolar, mas estudos experimentais sugere que tenha eficácia muito menor do que o albendazol e o mebendazol no seu tratamento. (3)

Os maiores riscos da terapêutica com benzimidazóis são a neutropenia, a alopecia e a disfunção hepática. Por isso, são aconselháveis medições regulares de marcadores da função hepática e das contagens celulares sanguíneas. Devido ao seu potencial teratogénico e tóxico embrionário, não deve ser usado em grávidas. (3)

## **PROCEDIMENTOS INTERVENCIONAIS**

Os procedimentos intervencionais podem ser úteis no tratamento das complicações da hidatidose alveolar não tratada cirurgicamente. (2) A dilatação e a colocação de prótese nos vasos sanguíneos ou nos canais biliares e a esclerose endoscópica de varizes esofágicas são os procedimentos mais realizados. Pode também ser indicada a drenagem de uma lesão necrótica que se venha a desenvolver no fígado. Estes

procedimentos são indicados quando a doença não tratada cirurgicamente coloca em causa a função de órgãos essenciais, como em casos de colestase, trombose da veia cava ou veia porta, lesão necrótica do fígado com risco de rutura para o abdómen, infecção bacteriana grave ou sangramento secundário a hipertensão portal. Uma vez que estes procedimentos têm potencialidade para disseminar o parasita, não são indicados caso não haja possibilidade de realizar farmacoterapia pós-intervenção, a não ser que sejam emergentes ou paliativos. Os benefícios destes procedimentos, em associação com a terapêutica farmacológica, são a melhoria da esperança e da qualidade de vida dos doentes com hidatidose alveolar. (3)

## CONCLUSÕES

A equinococose, tanto cística como alveolar, continua a constituir um grande desafio no que toca ao seu tratamento. São doenças com grande potencial para provocar morbilidade e, quando não tratadas atempadamente, têm uma taxa de mortalidade significativa. Para que tal seja evitado, o diagnóstico precoce é essencial.

No que toca ao *Echinococcus granulosus*, a cirurgia continua a ser a terapêutica preferida e mais eficaz. No entanto, devido ao facto de ser muito invasiva, outros métodos de tratamento estão preconizados para doentes com formas menos severas. Esses métodos passam pela terapêutica farmacológica, essencialmente com albendazol ou mebendazol, e pelas técnicas percutâneas, onde o PAIR tem atualmente um papel de destaque. Encontra-se em desenvolvimento uma nova técnica percutânea, o PAI, sendo necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia.

No caso do *Echinococcus multilocularis*, a cirurgia continua a ser a forma de tratamento mais importante, visto tratar-se de uma doença agressiva. O transplante hepático pode ter um papel importante em casos avançados de doença alveolar, melhorando a qualidade de vida de doentes que não conseguem ser tratados de forma mais conservadora.

Outros fármacos estão atualmente a ser estudados para o tratamento destas doenças, mas até agora nenhum revelou eficácia comparável ao albendazol.

A cirurgia e os métodos endoscópicos, como a CPRE, parecem ter um papel no tratamento das complicações destes cistos e lesões alveolares.

Hoje em dia existem algumas orientações relativamente ao tratamento de ambas as doenças. No entanto, a falta de estudos que comparem todos os métodos de tratamento entre si na literatura faz com que não existam ainda algoritmos de tratamento globalmente aceites. Serão necessárias mais investigações que comprovem a eficácia dos tratamentos existentes nos vários estádios de cistos e lesões alveolares, que os relacionem entre si comprando a sua eficácia para diferentes casos, que demonstrem o potencial impacto positivo destes tratamentos na sobrevida e qualidade de vida do doente, que avaliem a viabilidade dos novos procedimentos em desenvolvimento e a aplicação de substâncias ativas já existentes no tratamento da equinococose, bem como estudos que desenvolvam novos instrumentos, técnicas e fármacos mais eficazes, menos invasivos, menos debilitantes e com melhor custo-benefício.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mihmanli M, Idiz UO, Kaya C, Demir U, Bostanci O, Omeroglu S, et al. Current status of diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis. *World Journal of Hepatology*. 2016;8(28):1169-81.
2. Echinococcosis WIWGo. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bulletin of the World Health Organization*. 1996;74:231-42.
3. Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawłowski ZS. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. World Health Organization/World Organisation for Animal Health. 2002.
4. Vuitton DA, Demonmerot F, Knapp J, Richou C, Grenouillet F, Chauchet A, et al. Clinical epidemiology of human AE in Europe. *Veterinary Parasitology*. 2015;213:110-20.
5. Reis T, Vilarés A, Ferreira I, Martins S, Furtado C, Gargaté MJ. Hidatidose quística humana: análise retrospectiva de casos diagnosticados e em monitorização entre 2008 e 2013. *Observações - Boletim Epidemiológico*. 2014;8(2):30-3.
6. Morais JADd. Progressão e declínio da hidatidose humana em Portugal: análise histórico-epidemiológica. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2010;17(4):274-85.
7. Morais JADd. The issue concerning diffusion of echinococcosis/hydatidosis in Portugal: the role of transhumance. XVIII International Congress of Hydatidology *Archivos Internacionales de la Hidatidosis*. 1997;32:9-21.
8. Morais JADd. *A Hidatologia em Portugal*: Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1998.
9. ECDC. Annual Epidemiological Report 2013. European Centre for Disease Prevention and Control. 2013.
10. DGS. Doenças de Declaração Obrigatória 2009-2012. Direção Geral da Saúde. 2013;1.
11. Roming T. *Echinococcus multilocularis* in Europe - state of the art. *Veterinary Research Communications*. 2009;33(S1):31-4.



12. Piarroux M, Piarroux R, Knapp J, Bardonnnet K, Dumortier J, Watelet J, et al. Populations at risk for alveolar echinococcosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(5):721-8.
13. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(13):1448-58.
14. Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, Maestri M, Goblirsch S, Tamarozzi F. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. *World Journal of Hepatology*. 2014;6(5):293-305.
15. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(2):125-33.
16. McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y. Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ*. 2012;344:e3866.
17. Eckert J, Thompson RC. Intraspecific variation of *Echinococcus granulosus* and related species with emphasis on their infectivity to humans. *Acta Tropica*. 1997;64(1-2):19-34.
18. Polat P, Kantarci M, Alper F, Suma S, Koruyucu MB, Okur A. Hydatid disease from head to toe. *Radiographics*. 2003;23(2):475-94.
19. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology*. 1981;139(2):459-63.
20. Group WIW. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Tropica*. 2003;85(2):253-61.
21. Kabaalioğlu A, Ceken K, Alimoglu E, Apaydin A. Percutaneous imaging-guided treatment of hydatid liver cysts: do long-term results make it a first choice? *European Journal of Radiology*. 2006;59(1):65-73.
22. Brunetti E, White AC. Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2012;26(2):421-35.
23. Hosch W, Junghanss T, Stojkovic M, Brunetti E, Heye T, Kauffmann GW, et al. Metabolic viability assessment of cystic echinococcosis using high-field <sup>1</sup>H MRS of cyst contents. *NMR in Biomedicine*. 2008;21:734-54.

24. Hosch W, Stojkovic M, Jänisch T, Heye T, Werner J, Friess H, et al. MR imaging for diagnosing cystobiliary fistulas in cystic echinococcosis. *European Journal of Radiology*. 2008;66(2):262-7.
25. Filippou D, Tselepis D, Filippou G, Papadopoulos V. Advances in liver echinococcosis: diagnosis and treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(2):152-9.
26. Zhang W, McManus DP. Recent advances in the immunology and diagnosis of echinococcosis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2006;47(1):24-41.
27. Ito A. Serologic and molecular diagnosis of zoonotic larval cestode infections. *Parasitology International*. 2002;51(3):221-35.
28. Galitza Z, Bazarsky E, Sneier R. Echinococcus granulosus: effect of repeated chemotherapeutic treatment after surgical cysts removal on specific anti-echinococcal antibody activities. IX Multicolloquium of Parasitology. 2004.
29. Craig PS, Rogan MT, Campos-Ponce M. Echinococcosis: disease, detection and transmission. *Parasitology*. 2003;127(S1):S5-S20.
30. Lorenzo C, Ferreira HB, Monteiro KM, Rosenzvit M, Kamenetzky L, García HH, et al. Comparative analysis of the diagnostic performance of six major Echinococcus granulosus antigens assessed in a double-blind, randomized multicenter study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43(6):2764-70.
31. Ortona E, Riganò R, Buttari B, Delunardo F, Ioppolo S, Margutti P, et al. An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 2003;85(2):165-71.
32. Ito A, Craig PS. Immunodiagnostic and molecular approaches for the detection of taeniid cestode infections. *Trends in Parasitology*. 2003;19(9):377-81.
33. Zhang W, Li J, McManusv DP. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16(1):18-36.
34. Brunetti E, Junghanss T. Update on cystic hydatid disease. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009;22(5):497-502.
35. Sinner WNV, Nyman R, Linjawi T, Ali AM. Fine needle aspiration biopsy of hydatid cysts. *Acta Radiologica*. 1995;36(2):168-72.

36. Pedrosa I, Saíz A, Arrazola J, Ferreirós J, Pedrosa CS. Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. *Radiographics*. 2000;20(3):795-817.
37. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica*. 2010;114(1):1-16.
38. Senyüz OF, Yeşildag E, Celayir S. Albendazole therapy in the treatment of hydatid liver disease. *Surgery Today*. 2001;31(6):487-91.
39. Nahmias J, Goldsmith R, Soibelman M, el-On J. Three- to 7-year follow-up after albendazole treatment of 68 patients with cystic echinococcosis (hydatid disease). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1994;88(3):295-304.
40. Manterola C, Mansilla JA, Fonseca F. Preoperative albendazole and scolices viability in patients with hepatic echinococcosis. *World Journal of Surgery*. 2005;29(6):750-3.
41. Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, Sánchez-Ruano JJ, Brasa C, Aguilar L, et al. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. *Lancet*. 1993;342(8882):1269-72.
42. Bildik N, Cevik A, Altıntaş M, Ekinci H, Canberk M, Gülmen M. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(3):312-6.
43. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, Fraile P, Aizcorbe M, Trujillo R, et al. Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Tropical Medicine & International Health*. 1998;3(6):462-6.
44. Stojkovic M, Zwahlen M, Teggi A, Vutova K, Cretu CM, Virdone R, et al. Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2009;3(9):e524.
45. Erzurumlu K, Hökelek M, Gönlüsen L, Tas K, Amanvermez R. The effect of albendazole on the prevention of secondary hydatidosis. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(31):247-50.
46. Arif SH, Shams UI, Bari NA, Zargar SA, Wani MA, Tabassum R, et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *International Journal of Surgery*. 2008;6(6):448-51.

47. Khuroo MS, Wani NA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *New English Journal of Medicine*. 1997;337:881-7.
48. Gupta N, Javed A, Puri S, Jain S, Singh S, Agarwal AK. Hepatic hydatid: PAIR, drain or resect? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011;15(10):1829-36.
49. WHO. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An option for the treatment of Cystic Echinococcosis. World Health Organization Department of Communicable Disease, Surveillance and Response. 2001.
50. Özdil B, Keçe C, Ünalp ÖV. An Alternative Method for Percutaneous Treatment Of Hydatid Cysts: PAI Technique. *Turkish Journal of Parasitology*. 2016;40:77-81.
51. Ustünsöz B, Akhan O, Kamiloğlu MA, Somuncu I, Uğurel MS, Cetiner S. Percutaneous treatment of hydatid cysts of the liver: long-term results. *American Journal of Roentgenology*. 1999;172(1):91-6.
52. Giorgio A, Stefano Gd, Esposito V, Liorre G, Sarno AD, Giorgio V, et al. Long-term results of percutaneous treatment of hydatid liver cysts: a single center 17 years experience. *Infection*. 2008;36(3):256-61.
53. Salama H, Abdel-Wahab MF, Strickland GT. Diagnosis and treatment of hepatic hydatid cysts with the aid of echo-guided percutaneous cyst puncture. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;21(6):1372-6.
54. Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. *Acta Tropica*. 1997;64(1-2):95-107.
55. Men S, Hekimoğlu B, Yücesoy C, Arda IS, Baran I. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery. *American Journal of Roentgenology*. 1999;172(1):83-9.
56. Castellano G, Moreno-Sanchez D, Gutierrez J, Moreno-Gonzalez E, Colina F, Solis-Herruzo JA. Caustic sclerosing cholangitis. Report of four cases and a cumulative review of the literature. *Hepatogastroenterology*. 1994;41(5):458-70.
57. Taranto D, Beneduce F, Vitale LM, Loguercio C, Blanco CDV. Chemical sclerosing cholangitis after injection of scolical solution. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1995;27(2):78-9.

58. Junghanss T, Silva AMd, Horton J, Chiodini PL, Brunetti E. Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008;79(3):301-11.
59. Akhan O, Gumus B, Akinci D, Karcaaltincaba M, Ozmen M. Diagnosis and percutaneous treatment of soft-tissue hydatid cysts. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2007;30(3):419-25.
60. Schipper HG, Laméris JS, Delden OMv, Rauws EA, Kager PA. Percutaneous evacuation (PEVAC) of multivesicular echinococcal cysts with or without cystobiliary fistulas which contain nondrainable material: first results of a modified PAIR method. *Gut*. 2002;50(5):718-23.
61. Brunetti E, Garcia HH, Junghanss T. Cystic echinococcosis: chronic, complex, and still neglected. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2011;5(7):e1146.
62. Derveniz C, Delis S, Avgerinos C, Madariaga J, Milicevic M. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2005;9(6):869-77.
63. Yüksel O, Akyürek N, Sahin T, Salman B, Azili C, Bostanci H. Efficacy of radical surgery in preventing early local recurrence and cavity-related complications in hydatid liver disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12(3):483-9.
64. Paksoy Y, Odev K, Sahin M, Arslan A, Koç O. Percutaneous treatment of liver hydatid cysts: comparison of direct injection of albendazole and hypertonic saline solution. *American Journal of Roentgenology*. 2005;185(3):727-34.
65. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A, Zaouche A. Management of cystic echinococcosis complications and dissemination: where is the evidence? *World Journal of Surgery*. 2009;33(6):1266-73.
66. Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Ince O. Surgical management of spontaneous intrabiliary rupture of hydatid liver cysts. *Surgery Today*. 2002;32(7):594-7.
67. Erzurumlu K, Dervisoglu A, Polat C, Senyurek G, Yetim I, Hokelek M. Intrabiliary rupture: an algorithm in the treatment of controversial complication of hepatic hydatidosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(16):2472-6.
68. Agarwal S, Sikora SS, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Bile leaks following surgery for hepatic hydatid disease. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2005;24(2):55-8.

69. Chowbey PK, Shah S, Khullar R, Sharma A, Soni V, Baijal M, et al. Minimal access surgery for hydatid cyst disease: laparoscopic, thoracoscopic, and retroperitoneoscopic approach. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques and Videoscopy*. 2003;13(3):159-65.
70. Dziri C, Haouet K, Fingerhut A. Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? *World Journal of Surgery*. 2004;28(8):731-6.
71. Sevinç B, Karahan Ö, Şimşek G, Bakdık S, Aksoy N, Soydan S. Role of Different Treatment Modalities in Cavity Volume during the Treatment of Cystic Echinococcosis. *Turkish Journal of Parasitology*. 2016;40:63-6.
72. Galati G, Sterpetti AV, Caputo M, Adduci M, Lucandri G, Brozzetti S, et al. Endoscopic retrograde cholangiography for intrabiliary rupture of hydatid cyst. *American Journal of Surgery*. 2006;191(2):206-10.
73. Balik AA, Başoğlu M, Celebi F, Oren D, Polat KY, Atamanalp SS, et al. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: review of 304 cases. *Archives of Surgery*. 1999;134(2):166-9.
74. Utkan NZ, Cantürk NZ, Gönüllü N, Yildirim C, Dülger M. Surgical experience of hydatid disease of the liver: omentoplasty or capitonnage versus tube drainage. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(37):203-7.
75. Torgerson PR, Schweiger A, Deplazes P, Pohar M, Reichen J, Ammann RW, et al. Alveolar echinococcosis: from a deadly disease to a well-controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *Journal of Hepatology*. 2008;49(1):72-7.
76. Bresson-Hadni S, Delabrousse E, Blagosklonov O, Bartholomot B, Koch S, Miquet JP, et al. Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitology International*. 2006;55(Supplement):S267-S72.
77. Bartholomot G, Vuitton DA, Harraga S, Shi DZ, Giraudoux P, Barnish G, et al. Combined ultrasound and serologic screening for hepatic alveolar echinococcosis in central China. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002;66(1):23-9.
78. Scheuring UJ, Seitz HM, Wellmann A, Hartlapp JH, Tappe D, Brehm K, et al. Long-term benzimidazole treatment of alveolar echinococcosis with hematogenic

- subcutaneous and bone dissemination. *Medical Microbiology and Immunology*. 2003;192(4):193-5.
79. Wen H, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Lenys D, Yang BM, Ding ZX, et al. Analysis of immunoglobulin G subclass in the serum antibody responses of alveolar echinococcosis patients after surgical treatment and chemotherapy as an aid to assessing the outcome. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1995;89(6):692-7
80. Wen H, Craig PS, Ito A, Vuitton DA, Bresson-Hadni S, Allan JC, et al. Immunoblot evaluation of IgG and IgG-subclass antibody responses for immunodiagnosis of human alveolar echinococcosis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1995;89(5):485-95.
81. Dreweck CM, Lüder CG, Soboslay PT, Kern P. Subclass-specific serological reactivity and IgG4-specific antigen recognition in human echinococcosis. *Tropical Medicine & International Health*. 1997;2(8):779-87.
82. Wen H, Craig PS. Immunoglobulin G subclass responses in human cystic and alveolar echinococcosis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994;51(6):741-8.
83. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Gruener B, Kern P, Beger HG, Henne-Bruns D, et al. Long-term experience on surgical treatment of alveolar echinococcosis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2009;394:689-98.
84. Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM, Attigah N, Renner EL, Ammann RW, et al. Evaluation of treatment and longterm follow-up in patients with hepatic alveolar echinococcosis. *British Journal of Surgery*. 2005;92(9):1110-6.
85. Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46(3):451-6.